

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



465

<p><b>(51) Internationale Patentklassifikation 5 :</b>  A61K 9/127</p>	<p><b>A1</b></p>	<p><b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> WO 94/00110</p> <p><b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 6. Januar 1994 (06.01.94)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE93/00574</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 24. Juni 1993 (24.06.93)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 42 21 256.1      26. Juni 1992 (26.06.92)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> LANCA-STER GROUP AG [DE/DE]; Mainzer Str. 15, D-65185 Wiesbaden (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder: und</b></p> <p><b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> GROSS, Udo [DE/DE]; Falkenberger Chaussee 91, D-13059 Berlin (DE). ZA-STROW, Leonhard [DE/DE]; Grabenweg 13, D-65205 Wiesbaden-Nordenstadt (DE). RÖDING, Joachim [DE/DE]; Trompeterstr. 19, D-65207 Wiesbaden-Rambach (DE). STANZL, Klaus [DE/DE]; Im Eschbach 9d, D-56323 Waldesch (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p><b>(74) Anwälte:</b> WALTER, Wolf-Jürgen usw. ; Normannenstraße 1-2, D-10367 Berlin (DE).</p> <p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, CA, CZ, FI, HU, JP, NO, NZ, PL, RO, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE93/00574</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 24. Juni 1993 (24.06.93)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 42 21 256.1      26. Juni 1992 (26.06.92)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> LANCA-STER GROUP AG [DE/DE]; Mainzer Str. 15, D-65185 Wiesbaden (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder: und</b></p> <p><b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> GROSS, Udo [DE/DE]; Falkenberger Chaussee 91, D-13059 Berlin (DE). ZA-STROW, Leonhard [DE/DE]; Grabenweg 13, D-65205 Wiesbaden-Nordenstadt (DE). RÖDING, Joachim [DE/DE]; Trompeterstr. 19, D-65207 Wiesbaden-Rambach (DE). STANZL, Klaus [DE/DE]; Im Eschbach 9d, D-56323 Waldesch (DE).</p>	<p><b>(74) Anwälte:</b> WALTER, Wolf-Jürgen usw. ; Normannenstraße 1-2, D-10367 Berlin (DE).</p> <p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, CA, CZ, FI, HU, JP, NO, NZ, PL, RO, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE93/00574</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 24. Juni 1993 (24.06.93)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 42 21 256.1      26. Juni 1992 (26.06.92)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> LANCA-STER GROUP AG [DE/DE]; Mainzer Str. 15, D-65185 Wiesbaden (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder: und</b></p> <p><b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> GROSS, Udo [DE/DE]; Falkenberger Chaussee 91, D-13059 Berlin (DE). ZA-STROW, Leonhard [DE/DE]; Grabenweg 13, D-65205 Wiesbaden-Nordenstadt (DE). RÖDING, Joachim [DE/DE]; Trompeterstr. 19, D-65207 Wiesbaden-Rambach (DE). STANZL, Klaus [DE/DE]; Im Eschbach 9d, D-56323 Waldesch (DE).</p>	<p><b>(74) Anwälte:</b> WALTER, Wolf-Jürgen usw. ; Normannenstraße 1-2, D-10367 Berlin (DE).</p> <p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, CA, CZ, FI, HU, JP, NO, NZ, PL, RO, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p><b>(54) Title:</b> GALENIC COMPOSITION FOR TOPICAL USE</p> <p><b>(54) Bezeichnung:</b> GALENISCHE ZUSAMMENSETZUNG FÜR DIE TOPISCHE ANWENDUNG</p> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>Galenic compositions can be applied into the skin thanks to novel micro-aggregates as excipients. The object of the invention is to make available for the therapeutical and diagnostic use on the skin or for systemic application pharmacological active substances in a biologically and chemically inert excipient, allowing deeper penetration into the skin or the transcutaneous transport. For that purpose, a galenic composition for topical use contains asymmetrical lamellary aggregates consisting of phospholipids, pharmacological active substances and fluorocarbons or fluorocarbon mixtures, the amount of fluorocarbons lying in a range from 1 to 100 % by weight/volume, in a pharmaceutical excipient appropriate for topical use. The galenic composition is prepared by emulsifying its components and by using it in salves, creams, lotions, pastes, gels, powders or on a plaster or bandage, or in a spray.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p>Die Erfindung betrifft galenische Zusammensetzungen, die mit Hilfe neuartiger Mikroaggregate als Träger in die Haut eingebracht werden. Aufgabe der Erfindung ist es, pharmakologische Wirkstoffe in einem biologisch und chemische inerten Träger für die therapeutische und diagnostische Anwendung auf der Haut oder zur systemischen Anwendung verfügbar zu machen und dabei ein tieferes Eindringen in die Haut oder den transkutanen Transport zu ermöglichen. Gemäß der Erfindung erfolgt dies durch eine galenische Zusammensetzung für die topische Anwendung, die asymmetrische lamellare Aggregate enthält, bestehend aus Phospholipiden, pharmakologischen Wirkstoffen und Fluorcarbonen oder Fluorcarbongemischen, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 1 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, in einem für die topische Anwendung geeigneten pharmazeutischen Trägerstoff. Die Herstellung erfolgt durch Emulgierung der entsprechenden Bestandteile und die Verwendung in Salben, Cremes, Lotionen, Pasten, Gelen, Pudern oder auf einem Verband oder Pflaster bzw. mittels eines Sprays.</p>				

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

### Galenische Zusammensetzung für die topische Anwendung

Die Erfindung betrifft galenische Zusammensetzungen auf Basis von Wirkstoffen, die mit Hilfe neuartiger Mikroaggregate als Träger in die Haut eingebracht werden. Die Anwendung relevanter Wirkstoffe ist auch am Auge möglich.

Es ist bekannt, pharmakologische Wirkstoffe liposomal zu verkapseln und als Dermatika topisch zu applizieren. In der DE-A-3542773 (J. Mueller) wird Triamcinolonacetonid als dermatologischer Wirkstoff vorgeschlagen. Normalerweise werden hydrophile Wirkstoffe aus einer wäßrigen Lösung liposomal eingeschlossen. Der Einschluß von wasserunlöslichen lipophilen Wirkstoffen ist dagegen auf diese Weise nicht möglich.

Es wurde deshalb u.a. vorgeschlagen, biologisch inerte Träger (carrier) z. B. Fluorcarbone zum Transport pharmakologischer Wirkstoffe zu verwenden. In EP-A-91313 (York) werden Fluorcarbone mit einem Dampfdruck zwischen 1 bis 16 mmHg vorgeschlagen, die als Träger von wasserempfindlichen bzw. wasserunlöslichen Wirkstoffen fungieren und auf der Haut oder am Auge angewendet werden. Nach dem Verdampfen des Fluorcarbons bleibt der Wirkstoff auf der Haut in einer dosierten Menge zurück. In EP-A-105584 (Yuha) wird ein Verfahren beschrieben, das mit Hilfe einer Fluorcarbon-Emulsion die Wirkung von Pharmaka für die Chemo- und Strahlentherapie von hypoxischen Krebszellen sensibilisiert. Die Wirkstoffe können sowohl hydrophiler als auch lipophiler Natur sein und gemeinsam bzw. unabhängig von

der Fluorcarbon-Emulsion appliziert werden. Die Emulsion ist als eine konventionelle O/W-Emulsion anzusehen, die zur Emulgierung bekannte Emulgatoren verwendet.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, pharmakologische Wirkstoffe in einem biologisch und chemisch inerten Träger für die therapeutische und diagnostische Anwendung auf der Haut oder am Auge oder zur systemischen Anwendung verfügbar zu machen und dabei ein tieferes Eindringen in die Haut oder den transkutanen Transport zu gewährleisten.

Erfindungsgemäß besteht eine galenische Zusammensetzung für die topische Anwendung aus einem Fluorcarbone enthaltenden lamellaren Phospholipid-Aggregat als Träger für pharmakologische Wirkstoffe, wobei der Anteil an Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch im Bereich von 1 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt.

Überraschenderweise erfolgt eine Wechselwirkung zwischen dem Fluorcarbon, dem Wirkstoff und dem Phospholipid zu einem asymmetrischen lamellaren Aggregat mit besonderen Eigenschaften gegenüber dem dermalen System. Diese neuen Aggregate tragen im Unterschied zu den bekannten wäßrigen Liposomen (Vesikel) in ihrem Kern hydrophobe Fluorcarbone und bilden somit Monolayer mit inverser Anordnung, woran sich gegebenenfalls ein Aufbau von Bilayer-Schichten anschließt. Erfindungsgemäß weisen die lamellaren Aggregate daher eine asymmetrische Struktur auf im Unterschied zu den bekannten symmetrischen Vesikeln. Wegen dieser Besonderheit ihrer strukturellen Anordnung werden die neuartigen Aggregate als asymmetrische lamellare Träger bezeichnet. Ihre außergewöhnliche kolloidchemische Stabilität ist auf die lamellare Struktur und auf die Oberflächenladung der Aggregate zurückzuführen. Letztere ist auf die Auswahl geeigneter Phospholipide bzw. deren Mischungen natürlicher wie auch synthetischer Provenienz zurückzuführen. In erster Linie sind für eine vorteilhafte Wirkung in diesem Sinne elektrisch geladene Phospholipide wie Phosphatidylethanolamin (PE), N-

Acyl-PE, N-Acetyl-PE oder Phosphatidsäure (PA) neben Phosphatidylcholin im Konzentrationsbereich von 10 bis 99 % verantwortlich.

In dem Kern dieser Aggregate befindet sich das Fluorcarbon als lipophiler Stoff. Die lamellare Struktur und ihre asymmetrische Anordnung wurde durch  $^{31}\text{P}$ -NMR und insbesondere durch spezielle elektronenmikroskopische Untersuchungen nachgewiesen. Die Teilchengrößen und -verteilungen wurden durch QLS-Untersuchungen bestimmt. Diese bewegen sich zwischen 50 und 1000 nm Teilchendurchmesser. Die Teilchengrößen sind abhängig von der Energieintensität des Homogenisierungsverfahrens.

Es können eine Vielzahl von Fluorcarbonen eingesetzt werden, z.B. aliphatische geradkettige und verzweigte Fluoralkane, mono- oder bicyclische und gegebenenfalls fluoralkylsubstituierte Fluorcyaloalkane, perfluorierte aliphatische oder bicyclische Amine, Bis-(perfluoralkyl)-Ethene oder deren Gemische. Besonders bevorzugt sind solche Fluorcarbone wie Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluorocetyl bromid, Bis-Fluor(Butyl)ethen oder Bis-Fluor(Hexyl)ethen oder  $\text{C}_6$ - $\text{C}_3$ -Perfluoralkane.

Dabei liegt der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 1 bis 100 % w/v, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100 %. Ein besonders bevorzugter Bereich ist der von 70 bis 100 % w/v.

Als Phospholipide werden erfindungsgemäß natürliche Phospholipide wie Sojalecithin und Eilecithin, synthetische Phospholipide sowie hydrierte Lecithine, z.B. Phospholipone H, und/oder teilhydrierte Phospholipide eingesetzt. Bei diesen Phospholipiden liegt der Gehalt an Phosphatidylcholin im Bereich von 10 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 30 bis 99 Gew.-%, insbesondere 70 bis 90 Gew.-%, d.h. in den meisten Fällen erfolgt eine Anreicherung an Phosphatidylcholin bei den Phospholipiden.

Neben Phosphatidylcholin können auch Lysolecithine im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 5 Gew.-% vorhanden sein.

Die angesprochene Wirkung der Phospholipide wird durch entsprechende negative Zeta-Potentiale und durch die Messung von Ladungsdichten (bei Titration mit einem kationischen Polyelektrolyten) verifiziert.

Die Abhängigkeit der Penetrationsgeschwindigkeit und der Eindringtiefe von der Teilchengröße der Aggregate konnte durch separate Untersuchungen im Tierexperiment mit markierten verkapselten Fluorcarbonen experimentell bestimmt werden. Danach wandern kleinere Teilchen schneller und tiefer in das Hautgewebe als größere Partikel. Die Auswahl von Fluorcarbonen bzw. deren Mischungen nach ihrer Lipidlöslichkeit (dargestellt durch ihre kritische Löslichkeitstemperatur CST in n-Hexan) erlaubt als ein weiteres wichtiges Kriterium die Regelung der Verweilzeit im Gewebe. Während z. B. Perfluortributylamin (F-TBA, CST 59° C) mit einem hohen CST-Wert und schlechter Lipidlöslichkeit eine größere Verweilzeit aufweist, wird im Gegensatz dazu Perfluordecalin (PFD, CST 22° C) aber auch F-Butyltetrahydrofuran, F-Hexan und andere entsprechend schneller aus dem Gewebe abgegeben. Mit Hilfe von Fluorcarbonmischungen lassen sich auf diese Weise gezielt Systeme mit gewünschten CST-Werten d. h. Lipid- und Membranlöslichkeiten bezüglich der beabsichtigten Anwendung herstellen.

Der Gehalt der Fluorcarbone als Wirkstoffträger in den lamellaren Aggregaten kann entsprechend dem Anwendungszweck zwischen 1 und 100 % w/v variieren. Als Fluorcarbone kommen insbesondere in Betracht:

aliphatische geradkettige und verzweigte Alkane mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Perfluorhexan, Perfluoroctan, Perfluornonan;

mono- oder bicyclische Cycloalkane, die gegebenenfalls F-alkylsubstituiert sind, wie z. B. Perfluormethylcyclohexan, Perfluordecalin;

aliphatische tertiäre Amine, N-haltige Polycyclen, wie z. B.

Perfluortripöpylamin, Perfluortributylamin, F-Cyclohexylmethylmorpholin;

Perfluorether, wie aliphatische Ether, F-Alkyl-Furane, bicyclische und substituierte bicyclische Ether mit 2 oder 3 Sauerstoffatomen im Molekül, wie z. B. Perfluordihexylether, Perfluorbutyltetrahydrofuran, Perfluorpolyether;

Perfluoralkylhalogenide, wie z. B. Perfluorooctylbromid, Perfluorhexylbromid, Perfluorooctylchlorid;

Bis-F(Alkyl)ethene, wie z. B. Bis-F(Butyl)ethen, Bis-F(Hexyl)ethen.

Unter dem hier verwendeten Begriff "Fluorcarbone" werden perfluorierte oder hochfluorierte Kohlenstoffverbindungen oder Gemische verstanden, die in der Lage sind, Gase wie  $O_2$  und  $CO_2$  zu transportieren. Hochfluorierte Kohlenwasserstoffverbindungen sind im Sinne dieser Erfindung solche, bei denen die meisten Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind, wie z.B. die Bis-F(Alkyl)ethene, die nachweislich chemisch und biologisch inert und damit untoxisch sind. Dies wird meist dann erreicht, wenn etwa bis zu 90 % der Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind. Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Fluorcarbone, bei denen wenigstens 95 % der Wasserstoffatome ersetzt sind, bevorzugter 98 % und am bevorzugtesten 100 %.

Es können auch einzelne Fluoratome durch andere Halogenatome wie Brom oder Chlor ersetzt sein.

Als Phospholipide kommen natürlich auftretende Phospholipide wie Soja- oder Eilecithin in Frage, sowie auch synthetisch herstellbare Lecithine (Phospholipide), die insgesamt als hautfreundlich und hautpflegend bekannt sind. Wegen der vorteilhaften Wirkung auf die Stabilität der asymmetrischen lamellaren Aggregate kommen vorzugsweise Phospholipidmischungen mit einem Anteil von 10 bis 99 % an Phosphatidylcholin neben weiteren natürlich auftretenden Begleitprodukten zur Verwendung. Der Phospholipidgehalt in der kosmetischen Formulierung

bewegt sich zwischen 0,5 und 20 Prozent.

Die neuen lamellaren Phospholipidaggregate haben die vorteilhafte Eigenschaft nach topischer Anwendung das Stratum corneum zu überwinden und in dem epidermalen und dermalen Bereich sowie im angrenzenden Gewebe den pharmazeutischen Wirkstoff verfügbar zu machen oder dem Gefäß zur systemischen Aufnahme bereitzustellen. Diese Penetrationseigenschaften werden erfindungsgemäß ausgenutzt, um Pharmaka in Wechselwirkung mit dem Fluorcarbon und dem Phospholipid in das Hautgewebe zu befördern und dort oder an anderer Stelle einen gewünschten therapeutischen oder diagnostischen Effekt zu erzielen. Dies erfolgt im Gegensatz zu den im Stand der Technik genannten Erfindungsbeschreibungen, die nicht den Transport der Fluorcarbone in tieferliegende Regionen der Haut gestatten. Die bekannten Verfahren sind in Bezug auf den beanspruchten Effekt wirkungslos.

Die erfindungsgemäße galenische Zusammensetzung enthält als pharmakologische Wirkstoffe insbesondere solche der folgenden Gruppe:

dermatologische Wirkstoffe, wie zum Beispiel Virustatika oder viruzide Arzneistoffe, Antimykotika, Heparine (z.B. Heparin-Calcium, Heparin-Natrium, niedermolekulare Heparine), Antibiotika, Corticoide, Antiinfektiosia, Aknewirkstoffe, Lokalanästhetika, Antiphlogistika, Antihistaminika oder Antipsoriatika;

systemische Wirkstoffe, wie zum Beispiel nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (z.B. Diclofenac-Natrium, Diclofenac-Diethylaminsalz, Etofenamat, Flufenaminsäure, 2-Hydroxyethylsalicylat, Ibuprofen, Indomethacin, Piroxicam), Opiatrezeptor-Agonisten und -Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Fentanyl, Pentazocin, Pethidin, Tilidin, Tramadol, Naloxon), Histaminantagonisten (z.B. Bamipinlactat, Chlorphenoxamin-HCl, Clemastinhydrogenfumarat, Dimetindenmaleat, Pheniraminhydrogenmaleat), Insuline, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe



(z.B. Hypophysenvorderlappenhormone und ihre Hemmstoffe, Hypophysenhinterlappenhormone, Hypothalamushormone), Sedativa/Hypnotika (z.B. Diazepam);

Wirkstoffe der Gruppe Cytostakika, Cancerostatika, Immunmodulatoren, Vakzine.

Ein bevorzugter dermatologischer Wirkstoff ist beispielsweise Rosmarinsäure oder ein anderer in Pflanzen vorkommender viruzider oder virustatischer Wirkstoff. Ein bevorzugter systemischer Wirkstoff ist beispielsweise ein niedermolekulares oder hochmolekulares Heparin, ein Oligopeptid oder ein Polypeptid. Weitere bevorzugte Wirkstoffe sind Vitamine (E, A, B, C), Muramylpeptide, Doxorubicin, Gentamycin, Gramycidin, Dexamethason, Hydrocortison, Progesteron, Prednisolon bzw. davon abgeleitete Derivate und/oder Säure- bzw. Basenadditionssalze.

Mit relevanten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen wird bei entsprechenden Indikationen eine antineoplastische Therapie, eine antimikrobielle und antivirale Therapie sowie weitere Therapieart möglich.

Im allgemeinen sind die Wirkstoffmengen in therapeutischer Hinsicht sehr gering, so daß z.B. für den Fall löslicher Wirkstoffe Löslichkeiten von 0,5 bis 12 g/100 ml Fluorcarbon ausreichend für eine medizinische Anwendung sind. Sollten diese Löslichkeiten nicht gegeben sein, so ist auch die Emulgierung über das noch nicht vollständig geklärte Zusammenwirken von Fluorcarbon und Phospholipid unter Anwendung bekannter Verfahren möglich, um zu der entsprechenden galenischen Zusammensetzung zu gelangen. Daher sind die Wirkstoffe in der aus bisheriger medizinischer Sicht ausreichenden Menge in den neuen Träger einarbeitbar.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer Phospholipide enthaltenden galenischen Zusammensetzung,

das darin besteht, daß Phospholipide emulgiert werden mit einem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei ein pharmakologischer Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination in die Emulsion einbezogen wird, und wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 1 bis 100 Prozent Gewicht/Volumen liegt, und die dabei erhaltenen asymmetrischen lamellaren Aggregate als Wirkstoffträger mit einer Teilchengröße von 50 bis 1000 nm in einen für die topische Anwendung geeigneten Exzipienten eingearbeitet werden.

Besonders bevorzugt ist dabei ein wasserlöslicher lipophiler Wirkstoff oder eine solche Wirkstoffkombination, die sich in dem Fluorcarbon lösen oder dispergiert/suspendiert darin vorliegen. Fluorcarbone sind grundsätzlich sehr hydrophobe organische Flüssigkeiten. Das breite Spektrum der chemischen Molekülstrukturen erlaubt jedoch eine Abstufung der lipophilen Eigenschaften, d.h. die unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften der Wirkstoffe können dann im Einzelfall einem ausgewählten Fluorcarbon angepaßt werden.

Berücksichtigt werden muß bei dem vorliegenden Herstellungsverfahren die oft komplizierte und empfindliche Molekülstruktur der Wirkstoffe mit unterschiedlichen Bindungsstabilitäten. Dies muß sowohl bei der Beladung der Fluorcarbone bzw. Fluorcarbongemische, bei der Wechselwirkung mit den Phospholipiden als auch beim Homogenisierungsprozeß besonders beachtet werden, da durch die Homogenisierung ein externer Energieeintrag erfolgt, mit dem die lamellaren Phospholipidaggregate erzeugt werden. Dieser Energieeintrag muß so bemessen sein, daß die Molekülstruktur der Pharmaka erhalten bleibt. Die Homogenisierung kann durch mechanische Mischer, Ultraschallmischer, Druckhomogenisatoren usw. erfolgen und ist vom Fachmann dem jeweiligen Pharmazeutikum anzupassen. Da Fluorcarbone zugleich als Sauerstoffträger dienen, kann zur Vermeidung von Autoxidationsprozessen der Einsatz von Antioxidantien angezeigt sein.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden. In der dazugehörigen Zeichnung bedeuten

Fig.1 Diagramm der kritischen Löslichkeitstemperaturen (CST) von Perfluorcarbongemischen in n-Hexan mit Perfluordecalin als Ausgangspunkt

Fig.2 Diagramm der kritischen Löslichkeitstemperaturen von Perfluorcarbongemischen in n-Hexan mit F-Octylbromid als Ausgangspunkt.

In Tabelle 1 sind einige ausgewählte Fluorcarbone und ihre O<sub>2</sub>-Löslichkeit, ihr Dampfdruck und die kritische Löslichkeitstemperatur dargestellt. Ausgehend von diesen Werten können für Gemische von Fluorcarbonen die gewünschten Charakteristika bei der Penetrierung in die Haut mit Hilfe der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ausgewählt werden.

Tabelle 1

Fluorcarbon	O <sub>2</sub> -Löslichkeit [ml] O <sub>2</sub> /100 ml FC]	Dampfdruck P <sub>37</sub> °C [mm Hg]	CST [°C]
Perfluoroctylbromid	50	14	-24,5
Perfluordecalin	40	12,5	22
Bis-F(Butyl)ethen	50	12,6	22,5
F-cyclohexylmethylmorpholin	42	4	38,5
F-Tripropylamin	45	18,5	43
F-Dihexylether	45	2	59
F-Tributylamin	40	1	59
Perfluordecalin-F-Tributyl-amin 1/1	40	7	42
Perfluorbutyl-tetrahydrofuran	52	51	29
F-methylcyclohexan	57	180	8,2
F-Hexan	58	414	20

#### Beispiel 1

Eine 10 %ige wäßrige Phospholipidlösung aus Sojalecithin und mit 40 % Phosphatidylcholin wurde zusammen mit einem Fluorcar-

bongemisch aus Perfluordecalin (90 %) und F-Dibutylmethylamin (10 %) und einem pharmakologischen Wirkstoff in einem Ultraschalldesintegrator unter Kühlung vermischt. Die dabei erhaltenen asymmetrischen lamellaren Phospholipidaggregate wiesen eine mittlere Teilchengröße von etwa 240 nm auf und enthielten den pharmakologischen Wirkstoff in Wechselwirkung mit dem Fluorcarbongemisch.

#### Beispiel 2            Gel

Das in Beispiel 1 erhaltene Produkt wurde mit den einzelnen Bestandteilen vermischt, wobei die bei galenischen Verfahren üblichen Arbeitsweisen eingesetzt wurden. Dabei ergaben sich für die fertige galenische Zubereitung folgende Anteile

asymmetrische lamellare Phospholipidaggregate	30 %
Diazepam	2 %
Polyacrylsäure	1 %
TEA	1 %
Konservierungsmittel	0,8 %
Aqua dest.	ad 100 %

#### Beispiel 3            Alkoholische Lotion

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei folgende Bestandteile gegeben waren

asymmetrische lamellare Phospholipidaggregate	20 %
Ethanol	16 %
Heparin-Na	150.000 iE
Aqua dest.	ad 100 %

#### Beispiel 4            Creme

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei folgende Bestandteile gegeben waren

asymmetrische lamellare Phospholipidaggregate	20 %
Clotrimazol	1 %
Vaselineum album	79 %

#### Beispiel 5            Lotion

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei folgende Bestand-

teile gegeben waren

asymmetrische lamellare Phospholipidaggregate	20 %
Estradiol	0,5 %
Polyacrylsäure	0,2 %
TEA	0,2 %
HCOH (37 %)	0,2 %
Aqua dest.	ad 100 %

## Patentansprüche

1. Galenische Zusammensetzung für die topische Anwendung, gekennzeichnet durch asymmetrische lamellare Aggregate, bestehend aus Phospholipiden, pharmakologischen Wirkstoffen und Fluorcarbonen oder Fluorcarbongemischen, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 1 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, in einem für die topische Anwendung geeigneten pharmazeutischen Trägerstoff.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die lamellaren Aggregate von deren Fluorcarbon-Kern ausgehend eine asymmetrische, vorzugsweise dreischichtige Struktur aufweisen.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus aliphatischen geradkettigen und verzweigten Fluoralkanen, mono- oder bicyclischen gegebenenfalls fluoralkylsubstituierten Fluorcycloalkanen, perfluorierten aliphatischen oder bicyclischen Aminen, Bis-(perfluoralkyl)-ethenen oder deren Gemischen besteht.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(butyl)ethen oder C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-Perfluoralkanen besteht.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100 %, insbesondere im Bereich von 70 bis 100 %.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Phospholipide ausgewählt sind aus der

Gruppe, bestehend aus natürlichen Phospholipiden wie Sojalecithin und Eilecithin sowie synthetischen Phospholipiden, hydrierten Lecithinen und/oder teilhydrierten Phospholipiden in einer Konzentration zwischen 0,5 und 20 %.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Phosphatidylcholin in einem Anteil von 10 bis 99 Gew.-% vorhanden ist, vorzugsweise 30 bis 99 %, insbesondere 70 bis 90 %.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß in der verwendeten Lipidfraktion neben Phosphatidylcholin Lysolecithine im Konzentrationsbereich von 1 bis 5 Gew.-% vorhanden sind.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoffe einen oder mehrere der folgenden Gruppen enthält: dermatologische Wirkstoffe, systemische Wirkstoffe, Zytostatika, Cancerostatika, Immunmodulatoren, Vakzine.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Arzneistoff aus der Gruppe Virustatika oder viruzide Arzneistoffe, Antimykotika, Heparine, Antibiotika, Corticoide, Antiinfektiosa, Aknewirkstoffe, Lokalanästhetika, Antiphlogistika, Antihistaminika oder Antipsoriatika ist

11. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der systemische Wirkstoff ein Arzneistoff aus der Gruppe der nichtsteroiden Analgetika/Antirheumatika, Opiatrezeptoragonisten, Opiatrezeptor-antagonisten, Heparine, Histaminantagonisten, Insuline, regulatorischen Peptide, Sedativa oder Hypnotika ist.

12. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der dermatologische Wirkstoff Rosmarinsäure oder ein anderer in Pflanzen vorkommender viruzider oder virustatischer Wirkstoff ist.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der systemische Wirkstoff ein niedermolekulares oder hochmolekulares Heparin, ein Oligopeptid oder Polypeptid ist.

14. Verfahren zur Herstellung einer Phospholipide enthaltenden galenischen Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß Phospholipide emulgiert werden mit einem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei ein pharmakologischer Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination in die Emulsion eingebracht wird, und wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 1 bis 100 Prozent Gewicht/Volumen liegt, und die dabei erhaltenen asymmetrischen lamellaren Aggregate als Wirkstoffträger mit einer Teilchengröße von 50 bis 1000 nm in einen für die topische Anwendung geeigneten Exzipienten eingearbeitet werden.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus aliphatischen geradkettigen und verzweigten Fluoralkanen, mono- oder bicyclischen gegebenenfalls fluoralkylsubstituierten Fluorcycloalkanen, perfluorierten aliphatischen oder bicyclischen Aminen, Bis-(perfluoralkyl)-ethenen oder deren Gemischen ausgewählt sind, und vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluorooctylbromid, Bis-Fluor(butyl)ethen oder  $C_6-C_9$ -Perfluoralkanen besteht.

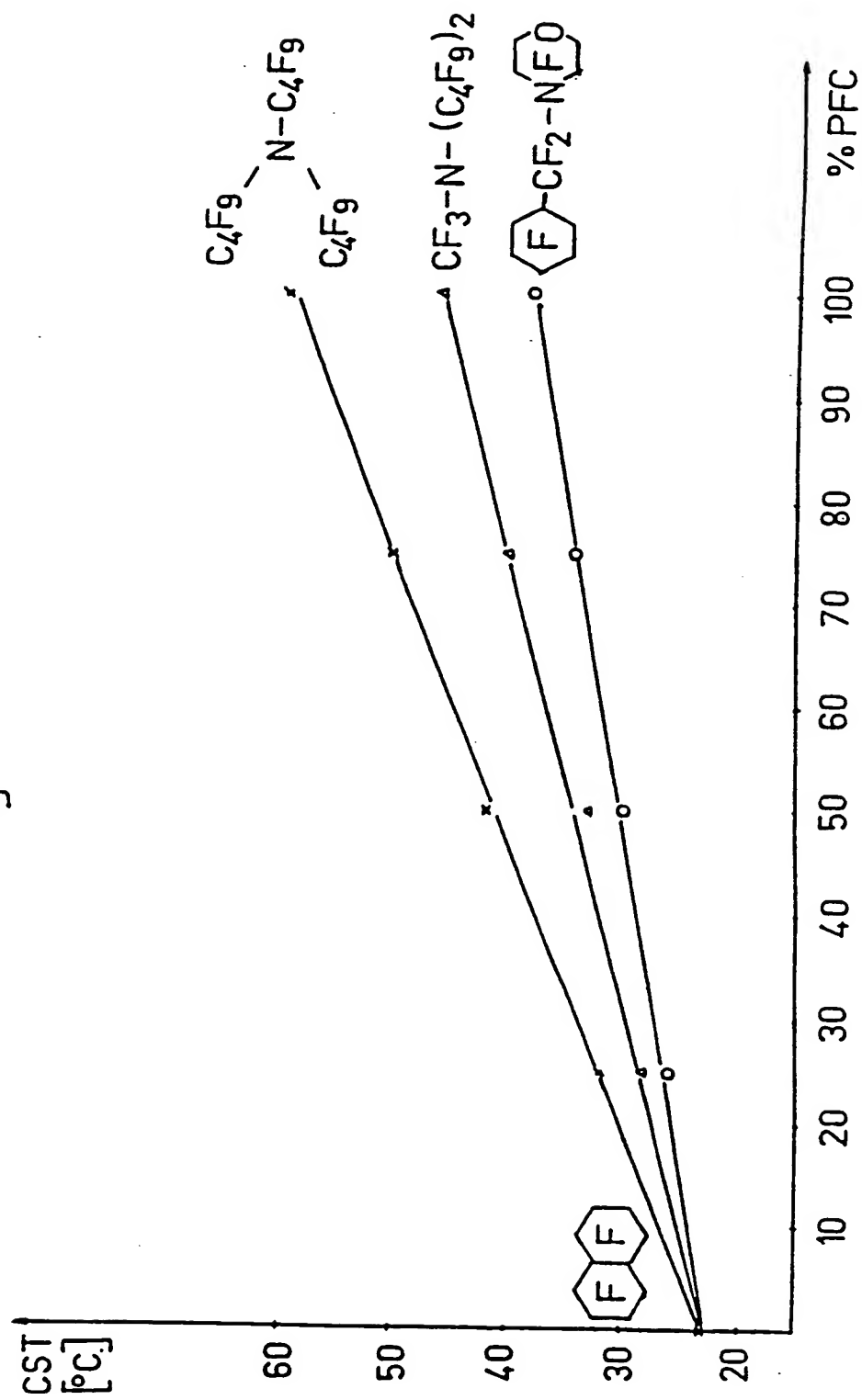
16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100 % und der Anteil an Phosphatidylcholin im Phospholipid im Bereich von 10 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 99 %, insbesondere 70 bis 90 %.

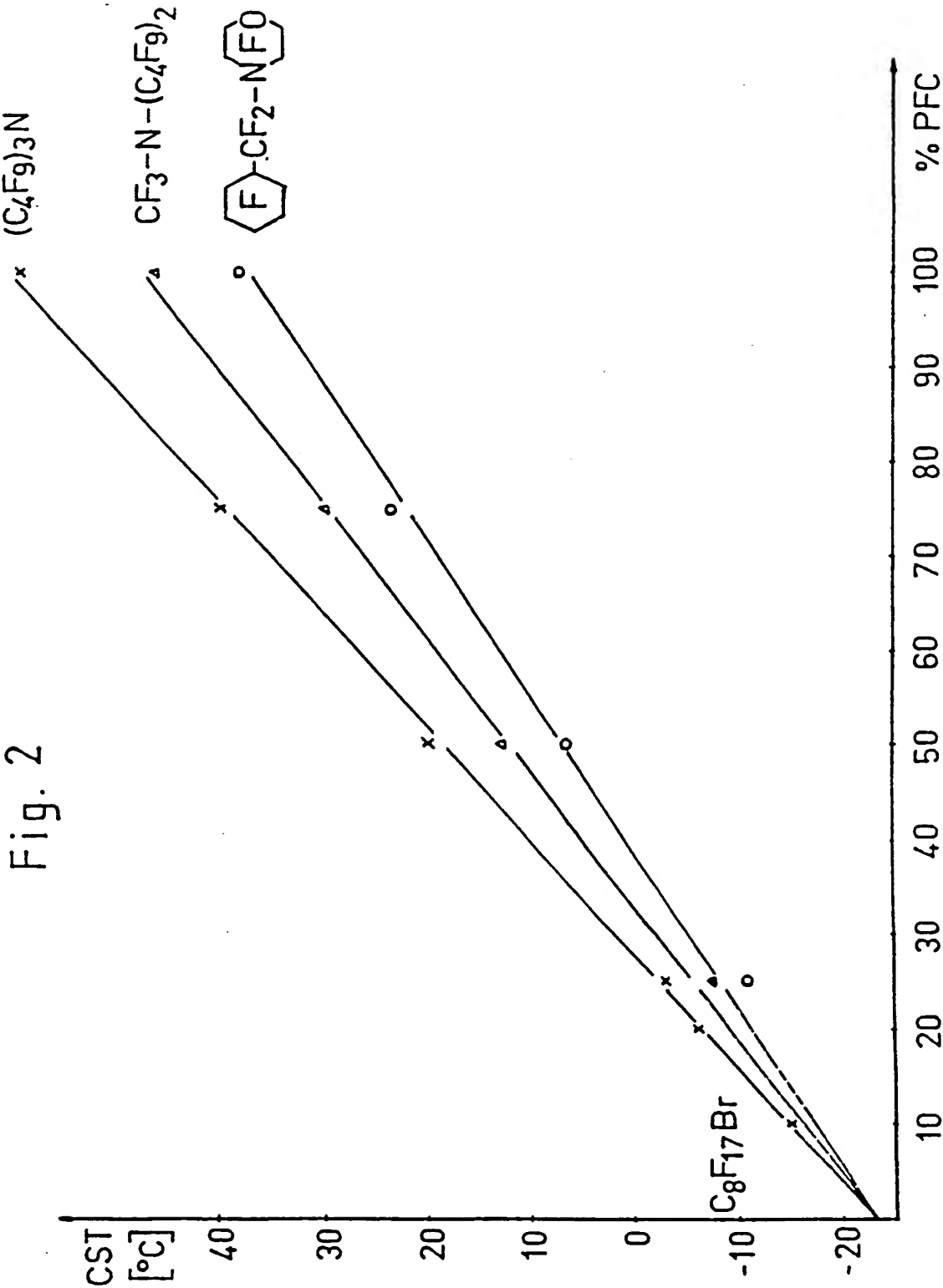
17. Verwendung einer galenischen Zusammensetzung durch topische Applikation eines Systems, enthaltend Phospholipide, pharmakologische Wirkstoffe und Fluorcarbone in Form asymmetrischer lamellarer Aggregate, wobei der Fluorcarbonanteil im



Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt und das System in einem für die topische Anwendung typischen Träger wie Salben, Cremes, Lotionen, Pasten, Gele, Puder vorliegt, gegebenenfalls auf einem Verband oder einem Pflaster oder als Spray.

Fig. 1





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 93/00574

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. Cl. 5 A61K9/127 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl. 5 : A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	DE, A, 4 127 442 (ZENTRALINSTITUT FÜR ANORGANISCHE CHEMIE) 18 February 1993 see the whole document	1-17
Y	WO, A, 8 900 848 (CHEMEX PHARMACEUTICALS, INC.) 9 February 1989 see the whole document	1-17
A	WO, A, 8 908 459 (ALPHA THERAPEUTIC CORPORATION) 21 September 1989 see the whole document	1-17
		./.
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 October 1993 (18.10.93)		Date of mailing of the international search report 26 October 1993 (26.10.93)
Name and mailing address of the ISA/ EUROPEAN PATENT OFFICE Facsimile No.		Authorized officer  Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 93/00574

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO, A, 9 100 110 (LONG)  10 January 1991  see the whole document  see page 13, line 2 - line 33  ---</p>	1-17

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9300574  
SA 76785

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 18/10/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4127442	18-02-93	None	
WO-A-8900848	09-02-89	AU-A- 2807689 EP-A- 0324802 JP-T- 1503146	01-03-89 26-07-89 26-10-89
WO-A-8908459	21-09-89	EP-A- 0417104 JP-A- 2258050 US-A- 5061484	20-03-91 18-10-90 29-10-91
WO-A-9100110	10-01-91	EP-A- 0480925	22-04-92

<b>I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K9/127		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN</b> <sup>9</sup>		
Art. <sup>o</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
P, Y	DE, A, 4 127 442 (ZENTRALINSTITUT FÜR ANORGANISCHE CHEMIE) 18. Februar 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-17
Y	WO, A, 8 900 848 (CHEMEX PHARMACEUTICALS, INC.) 9. Februar 1989 siehe das ganze Dokument ---	1-17
A	WO, A, 8 908 459 (ALPHA THERAPEUTIC CORPORATION) 21. September 1989 siehe das ganze Dokument ---	1-17
		-/--
<p><sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen <sup>10</sup> :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung - liegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
18. OKTOBER 1993		26. 10. 93
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPAISCHES PATENTAMT		BENZ K.F.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,9 100 110 (LONG) 10. Januar 1991 siehe das ganze Dokument siehe Seite 13, Zeile 2 - Zeile 33 -----	1-17



# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9300574  
SA 76785

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

18/10/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-4127442	18-02-93	Keine	
WO-A-8900848	09-02-89	AU-A- 2807689	01-03-89
		EP-A- 0324802	26-07-89
		JP-T- 1503146	26-10-89
WO-A-8908459	21-09-89	EP-A- 0417104	20-03-91
		JP-A- 2258050	18-10-90
		US-A- 5061484	29-10-91
WO-A-9100110	10-01-91	EP-A- 0480925	22-04-92

EPO FORM PWT/3

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**